

Myelombehandling på SÄS - Håller den god nationell standard?

Degree project thesis in Medicine

Stefan Carslöv

Supervisor: Ulf-Henrik Mellqvist

Medicinkliniken SÄS, Borås



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Programme in Medicine

Gothenburg, Sweden 2016

Innehåll

Innehåll.....	2
Abstract in English.....	3
Introduktion.....	5
Målsättning.....	13
Material och metoder.....	14
Datainsamling/Analys av variabler/Statistiska metoder.....	15
Etik.....	16
Resultat.....	16
Diskussion.....	20
Slutsatser och betydelse.....	23
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	24
Tack.....	26
Referenser.....	26

Abstract in English

Degree Project Thesis, Programme in Medicine, 2016

Myeloma Treatment on SÄS – Does it conform to good national standard?

Stefan Carslöv

Department of Medicine, Södra Älvsborg Hospital, Borås, Sweden

Introduction

Myeloma has an incidence of approximately 600 patient per year in Sweden. There are several different treatment to choose from, and the cost for the clinic can drastically rise when using the newest treatments.

Aim

The aim was to study the treatment of myeloma on SÄS, Borås compared to the national results. The results was measured as total survival. Also, differences in treatment regimes were studied.

Methods

The study was retrospective and the data was collected from the national quality register for myeloma. For survival all patients diagnosed between 2008-01-01 to 2013-12-31 was extracted from the database and after that the patient at SÄS, Borås was separated. The treatments given was also extracted from the database.

Results

The total survival at SÄS, Borås was lower than the national survival. The results was not statistically significant, but when an age standardization was done the significance rose and a difference of almost 2 years lower survival at SÄS was seen. The most used treatment at SÄS was autologous stem cell transplantation for patients <65 years old, and melphalan+steroids+thalidomide for patients >65 years old.

Conclusion

The difference in survival might depend on that the Västra Götalandsregionen is very restrictive using autologous stem cell transplantation as treatment modality in elderly patients. Another possibility is differences in reporting patients not receiving active treatment due to comorbidities. The findings in this study needs further evaluation and follow up but it has already lead to a more liberal approach to use autologous transplantation as treatment also for the elderly.

Introduktion

Multipelt myelom är en blodtumörsjukdom med en årlig incidens på ca 600 personer i Sverige. Plasmaceller i benmärgen genomgår klonal proliferation och infiltrerar denna och börjar producera ett homogent immunoglobulin, ofta IgA eller IgG. Detta immunoglobulin kan uppmätas hos cirka 90 % av patienterna i urin och serum och kallas då för M-komponent. Infiltrationen av plasmaceller ger en destruktion av skelett genom att dessa producerar cytokiner som stimulerar urkalkning av skelettet med skelettsmärter som följd, vilket även är ett av de vanligaste debutsymptomen på sjukdomen. Detta kan även ses som en tydligt uppmätbar hyperkalcemi i serum. Infiltrationen kan också leda till en störd hematopoes som kan leda till anemi. Fria lätta immunoglobulinkedjor har en toxisk effekt på njurtubuli och kan orsaka njursvikt.[1]

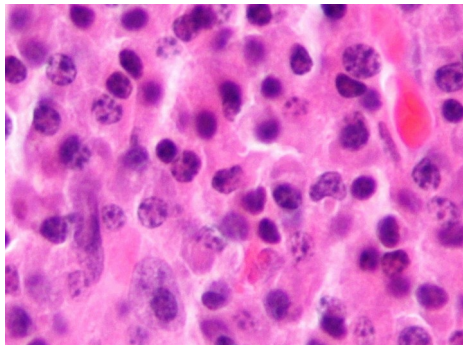


Illustration 1: Histologisk bild av plasmocytom

Diagnostik

Diagnosen ställs idag genom att man finner $>10\%$ klonala plasmaceller i benmärgsprov och att det finns M-komponent i serum och/eller urin. För att sjukdomen skall anses behandlingskrävande så krävs det även att det finns påverkan på organ eller vävnad (ROTI – Related Organ or Tissue Impairment). Den påverkan kan vara en eller flera av hyperkalcemi, njurfunktionsnedsättning, anemi, skelettförändringar, amyloidos, hyperviskositetssyndrom eller >2 bakteriella infektioner per år.

Förmodligen föregås alltid myelom av ett tillstånd som kallas MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance). Detta är ett preneoplastiskt stadie utan tecken till myelom men med förekomst av M-komponent, då i en lägre halt än diagnoskravet för myelom.[2]

Etiologi

Man vet idag inte vilka orsakerna till sjukdomen är. Det finns misstankar om genetiska faktorer då det har rapporterats om familjer med ökad förekomst av myelom. Detta är dock inget som är säkerställt. Detsamma gäller misstankar om kronisk immunstimulering och autoimmuna sjukdomar. Man har heller inte kunnat visa på någon koppling till yrke eller övriga miljöfaktorer. Vad man däremot kan säga är att har man MGUS så är risken att utveckla myelom cirka 1 % per år.[3]

Sjukdomen betraktas ännu som obotlig men prognosen har förbättrats påtagligt under de senaste två decennier. Detta beror på införande av autolog stamcellstransplantation som behandlingsmetod[3], men också på grund av en lång rad nya läkemedel.[4, 5]

Myelomläkemedel

Läkemedel som används inom myelomvården är flertaliga och följande är en översikt över dessa samt dess verkningsmekanismer.

Melfalan

Melfalan utvecklades i slutet på 1950-talet och är ett cytostatikum som tillhör en grupp som kallas kvävesenapsgasanaloger. Det är ett alkylerande medel som orsakar korsbindningar och brott på DNA-molekylen, vilket i sig inhiberar både DNA- samt RNA-syntes och leder till tillväxtstopp och död för utsatta celler.[6, 7]

Kortikosteroider

Redan 1969 lanserades en kombinationsterapi mot myelom innehållande melfalan samt prednisolon. Denna kombinationsbehandling visade sig vara betydligt mer effektiv mot myelom än enbart melfalan[8]. Prednisolon är en glukokortikoid och dessa verkar immunosuppressivt, anti-inflammatoriskt och när det gäller hematologisk malignitet även cytotoxiskt. Den cytotoxiska verkningsmekanismen hos hematologiska tumörceller är inte helt klarlagd men det har visats att det inbegriper en glukokortikoidreceptor aktiverad signalväg i cellen som leder till apoptos.[9]

Prednisolon och dexametason är de dominerande kortikosteroiderna vid myelombehandling, men även andra kortikosteroider används. Det finns inga jämförande studier mellan olika typer av kortisons antitumöreffekter och vilken typ som används i en viss kombination beror oftast av vilken som användes i de ursprungliga studierna av en kombination samt nationella rutiner.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid är likt melfalan ett alkylerande medel som tillhör kvävesenapsgaserna och utvecklades under samma tidsperiod som detta. Studier har visat på jämn god effekt av

cyklofosfamid jämfört med melfalan vid myelom men har en mer fördelaktig toxicitetsprofil då den saknar stamcellstoxicitet.[10]

Talidomid

Studier har visat att angiogenes har en stor betydelse för tumörprogression.[11] Då det hos myelompatienter sker en betydande benmärgsvaskulation och talidomid har visats ha en anti-angiogenetisk effekt[12] provades ämnet för denna patientgrupp.

1999 rapporterades resultat från en fas 2 studie med talidomid som singeldosterapi mot cytostatikaresistent myelom som visade god svarsfrekvens (cirka 30%) vid avancerat myelom.[13] Vid kombinationsbehandlingar som inkluderar talidomid uppnås än högre grad av svar. [14]

Den exakta antitumör-mekanismen av talidomid är inte känd, men tillskrivs dess immunomodulerande effekt, bland annat genom hämning av TNF-alfa.[15]

Bortezomib (Velcade®)

1995 syntetiserades bortezomib för första gången. Det är en selektiv proteasominhibitor som binder till 26S proteasomen med hög specificitet och affinitet och därigenom hämmar degraderingen av cellcykelregulatoriska molekyler, bland annat p53, vilket leder till en ackumulering av dessa proteiner i cellen som i sin tur leder till apoptos.[16] Tumörceller är mer känsliga än normala celler för proteasomblockering och en studie har visat att proteasomblockering i mänskliga leukemiceller ger en snabb apoptosaktivering.[17]

Lenalidomid (Revlimid®)

Lenalidomid är en talidomid-analog som utvecklades i början av 2000-talet för att maximera de önskade effekterna av talidomid och minska dess toxiska effekter. Lenalidomid utövar en direkt effekt på myelomceller genom pro-apototisk och anti-proliferativ verkan liknande den för talidomid.[18]

Talidomid, bortezomib och lenalidomid tillhör en grupp läkemedel som under flera år gått under benämningen ”nya myelomläkemedel”. Bortezomib och lenalidomid är rätt så dyra preparat och användningen av dessa påverkar klinikens kostnader.[19, 20] Huruvida beslut tas att ej använda dessa för att hålla kostnaderna nere finns det däremot inga data på.

Övriga myelomläkemedel

Förutom ovanstående farmaka så finns också pomalidomid (är en immunmodulerare och tillhör därmed samma grupp som lenalidomid och talidomid). Det används i liten skala för patienter resistent mot både lenalidomid och bortezomib).[21] Bendamustin är ett preparat som togs fram i dåvarande Östtyskland och som är ett cytostatikum som både är släkt med alkylerare och så kallade purinanaloger. Det har god effekt vid lymfom och används oftast vid myelom med så kallad lymfoplasmocytär bild.[22] Inom relativt kort tid kommer också nya proteasominhibitorer att bli godkända, främst carfilzomib och ixazomib. De har visat effekt minst i nivå med bortezomib men med betydligt mindre risk för neuropati.[23, 24] Slutligen har de första monoklonala antikropparna vid myelom börjat brukas, daratumumab och elotuzumab.[25, 26] Även dessa medel kan finnas allmänt tillgängliga i Sverige inom ett par år.

Behandlingsregimer

Som nämnts ovan under genomgången av de olika preparaten så kombineras dessa på ett antal olika sätt för att maximera effekten för den enskilda patienten. Man påbörjar behandling av patienten när diagnoskriterierna för myelom är uppfyllda, om det finns skelettskador som är synliga på slätröntgen även om patienten är symptomfri eller om det finns tydlig njurpåverkan, anemi eller hyperkalcemi som anses vara myelomorsakad.[3, 5]

Högdosbehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation

För patienter < 65 år som saknar betydande komorbiditet rekommenderas högdosbehandling med melfalan följt av autolog stamcellstransplantation. Rationalen till denna behandlingsmetod är att man funnit ett dos-responssamband mellan melfalan och antimyelomeffekt[27] och det som tidigare var dosbegränsande faktor var benmärgstoxicitet. Även för patienter >65 år med gott allmäntillstånd kan man överväga detta. Före själva högdosbehandlingen ges initial behandling som har som målsättning att ge ett bra svar innan stamcellsskörd.[3]

I första hand rekommenderas att man låter patienten delta i pågående studier, i andra hand väljs mellan:

VCD (bortezomib + cyklofosfamid + dexametason) som är den vanligaste kombinationen i Sverige. Den har god effekt och hanterlig toxicitet.[28]

VTD (bortezomib + talidomid + dexametason). För denna finns det goda responsdata i studier, men den används mindre ofta i Sverige bland annat för risken för neuropati.[28, 29]

CTD (cyklofosfamid + talidomid + dexametason) kan användas som ett oralt alternativ.

Något sämre respons än VCD och VTD.[30]

Efter den initiala behandlingen ges en mobiliseringbehandling bestående av cyklofosfamid följt av granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Strävan är att skörda tillräcklig med stamceller för att kunna utföra två högdosbehandlingar. Efter stamcellsskörden ges högdosbehandling med melfalan 200 mg/m² i.v som en engångsdos vartefter stamcellsinfusion utförs.[3]

Initial behandling hos patienter som ej ska genomgå högdosbehandling

Även här rekommenderas att man i första hand låter patienten delta i pågående studier. Skulle sådan studie inte vara tillgänglig eller av någon anledning vara lämplig finnes ett antal behandlingsregimer att välja mellan, varav de vanligaste förekommande är:

MP (melfalan + prednisolon) var den första kombinationsbehandlingen för myelom som testades.[8] Den har idag i stort ersatts av andra kombinationsbehandlingar, men används fortfarande vid mer palliativt inriktad behandling.

MPT (melfalan + prednisolon + talidomid) ger en mycket bättre effekt än rena MP-kurer, men tolereras sämre av äldre och skörare patienter på grund av dess biverkningsprofil.[31]

MPV (melfalan + prednisolon + bortezomib) har även denna jämförts med MP-behandling och visat sig ha signifikant bättre effekt än denne.[32] MPV har även jämförts med MPT där det visat att MPV har bättre progressionsfri överlevnad samt bättre total överlevnad än för MPT.[33]

CTD (cyklofosfamid + talidomid + dexametason) är ett rent peroralt alternativ som i studier visat sig ha bättre responsgrad än MP-kurer men likvärdig total överlevnad och progressionsfri överlevnad.[34]

MPR (melfalan + prednisolon + lenalidomid) har jämförts med MPT-behandling där MPT gav en signifikant förbättrad överlevnad, förutom hos äldre patienter där ingen skillnad sågs. MPT visade dock högre toxicitet än MPR.[35]

Val av behandlingsregim

Då myelom ej är botbart idag så är målet med behandlingen att stabilisera sjukdomen och åstadkomma en så god sjukdomskontroll som möjligt. Vid val av behandlingsregim får man väga in patientens ålder, komorbiditet, medlens biverkningsprofiler och hur de administreras för att på så sätt få en optimal och tolererbar behandling för varje patient. En patient >65 år är generellt sett olämplig för högdosbehandling, men här får man även väga in hur skör patienten är. Man bör hos sköra patienter överväga att minska dosen av melfalan och kortikosteroider, samt även att använda proteasominhibitorer och immunomodulerare istället.[36]

Hos en patient med njursvikt är bortezomib tillsammans med steroider förstahandsvalet idag, eller i kombinationen VTD. Speciellt gäller detta vid kraftigt nedsatt njurfunktion då dessa medel ej behöver dosreduceras.[37]

Svensk förening för hematologi har utarbetat ett nationellt vårdprogram med riktlinjer för behandling som stödjer sig på aktuell forskning. Detta vårdprogram återfinns på deras hemsida på <http://www.sfhem.se/> . Dessa riktlinjer lämnar dock utrymme för olika alternativ, inte minst inom senare linjers behandling.

Kvalitetsregister

Sedan 2008 finns ett nationellt myelomregister där data från samtliga nydiagnosticerade patienter registreras . Från detta register kan man enkelt inhämta data som exempelvis överlevnad, labvärden och diagnoskriterier, vilka typer av behandlingar som givits samt progressionsfri tid i sjukdomen. I en rapport från registret som kom 2015 tyder på att det finns regionala skillnader i landet vad gäller både överlevnad och behandlingsregimer.

Registrets hemsida återfinns på <http://www.cancercentrum.se/vast/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/kvalitetsregister/> .

Målsättning

Vid hematologsektionen på medicinkliniken SÄS Borås tar man om hand ca 15 nya fall av myelom per år. Med tanke på de många behandlingsalternativ som finns tillgängliga så har funderingar uppstått över huruvida klinikens behandlingsresultat, då speciellt med avseende

på överlevnad, står sig i nivå med de nationella behandlingsresultaten. Hypotesen är att klinikens resultat står sig väl i jämförelse med nationella överlevnadsdata, och denna studie är ett försök att undersöka detta. De specifika frågeställningarna som denna undersökning skall försöka svara på är:

1. Vad är medianöverlevnaden för patienter med myelom som behandlas på SÄS Borås
2. Skiljer sig överlevnaden mot de nationella data som finns?
3. Vilka behandlingsalternativ är vanligast förekommande på SÄS Borås?

Material och metoder

Studien var retrospektiv och koncentrerade sig på total överlevnad, både lokalt och nationellt, samt terapival för hematologkliniken på SÄS Borås. Data inhämtades lokalt från SÄS journalsystem Melior samt från det nationella kvalitetsregistret för myelom. Detta kvalitetsregister är en del av Blodcancerregistret och ingår i INCA-registret. Registret innehåller uppgifter från patienter som diagnostiserats med myelom (asymptomatiskt och symptomatiskt), skelettalt- och extraskelettalt plasmocytom och plasmacellsleukemi sedan 1 januari 2008 [38]. Studien bygger på data för samtliga patienter som diagnostiserats mellan 2008-01-01 till 2013-12-31, och som rapporterats till det nationella registret i Sverige, vad gäller överlevnad. Data avseende given behandling har inhämtats genom genomgång av samtliga journaler för de patienter som diagnosticerats vid hematologkliniken i Borås.

Datainsamling/Analys av variabler/Statistiska metoder

Överlevnadsdata inhämtades från INCA-registret för diagnostiserade patienter nationellt. Från denna mängd separerades sedan ut de som diagnostiserades på SÄS Borås. Förutom överlevnadsdata inhämtades också för patienterna från SÄS Borås även vilka olika terapier som valts.

Lokala data inhämtades även direkt från patientjournalerna på SÄS för avstämning mot inrapporterad data till INCA-registret.

I överlevnadsanalysen är relativ överlevnad och ålderstandardiserad relativ överlevnad beräknad. Relativ överlevnad relaterar överlevnaden till förväntad överlevnad i den normala populationen och ger överlevnad i myelomsjukdomen. Alltså där döden är direkt eller indirekt relaterad till sjukdomen. Åldersstandardisering menar att åstadkomma överlevnadssiffror som går att jämföra för olika grupper (exempelvis sjukhus eller regioner), då de har olika åldersfördelning vid myelomdiagnos. Överlevnad beräknas då för varje åldersklass och man väger samman åldersklassernas överlevnad med vikter från en standardpopulation, som i detta fall är International Cancer Survival Standard (ICSS) 1 [39].

Beräkningar och grafiska presentationer av nationella data gjordes i statistikprogramvaran R. [40]

Terapival utlästes som vilka enskilda läkemedel patienterna fick samt även som vilka vedertagna kombinationsbehandlingar detta gav upphov till. Dessa grupperades i tre

åldersgrupper, <65 år, 65-80 år och >80 år, som är vanliga åldersindelningar när behandling väljs. Terapivalen presenteras som antal i varje åldersgrupp som erhållit vilket läkemedel / behandlingsregim.

Läkemedlen är melfalan (normaldos eller högdos), kortikosteroider, cyklofosfamid, talidomid, bortezomib samt lenalidomid. Aktuella kombinationsbehandlingar är **MP** (melfalan + kortikosteroid), **MPT** (melfalan + kortikosteroid + talidomid), **MPV** (melfalan + kortikosteroid + bortezomib), **CTD** (cyklofosfamid + talidomid + kortikosteroid), **bortezomib + kortikosteroid**, **VCD** (bortezomib + cyklofosfamid + kortikosteroid), **MPR** (melfalan + kortikosteroid + lenalidomid), **cyklofosfamid + kortikosteroid**, **högdosbehandling** samt, i förekommande fall, ingen behandling.

Etik

Det inhämtades inga medgivande från patienterna att delta i studien då den är retrospektiv på data inmatade i det nationella kvalitetsregistret för myelom. Inga resultat presenteras heller på ett sådant sätt att identifiering eller data för en enskild patient kan utläsas. Den regionala etikkommittén tillfrågades 2015 kring ett närbesläktat projekt och deras uppfattning då var att denna typ av undersökning är mer att betrakta som uppföljning av verksamheten och därför inte kräver etikprövning.

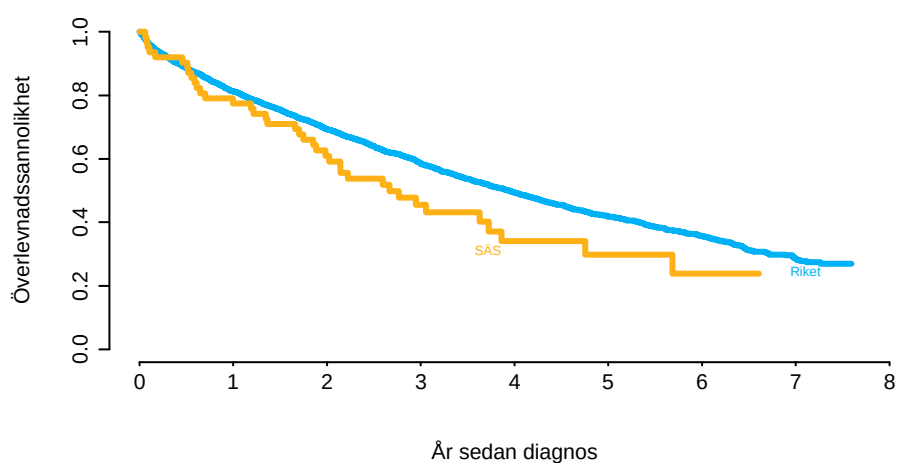
Resultat

Överlevnadsanalysen för ettårs-, treårs- samt 5-årsöverlevnad visar på icke signifikanta skillnader mellan nationell och lokal data. Genomgående syns en lägre överlevnad för patienterna på SÄS jämfört med riket, vilket gäller både observerad överlevnad, relativ

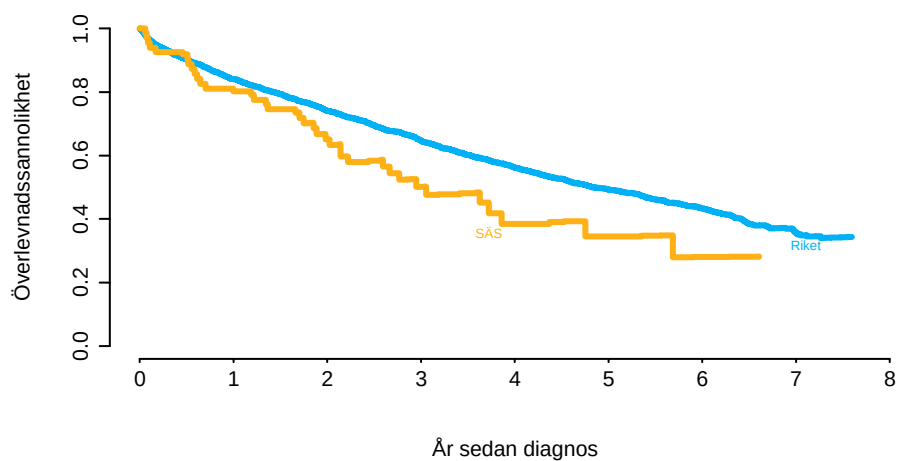
överlevnad samt även ålderstandardiserad överlevnad. Skillnaderna blir större ju längre tid som gått (tabell 1), däremot i ett längre perspektiv ses en utplaning av skillnaden vid en brytpunkt av cirka 4 år (figur 1-3).

Tabell 1: Observerad, relativ och ålderstandardiserad relativ ettårs-, treårs- respektive femårsöverlevnad (procent) med 95 % konfidensintervall, vis SÄS och i Riket.

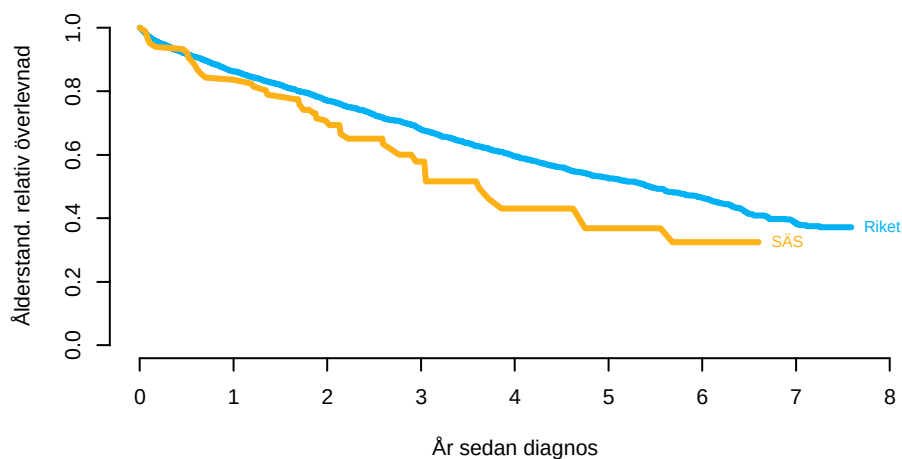
	Överl.interv.(År)	n at risk	Obs. överl. (%)	CI	Rel. överl. (%)	CI	Å.st. överl. (%)	CI
Riket	1	3092	81,2	80,0 – 82,4	84,0	82,8 – 85,3	86,3	85,2 – 87,4
SÄS	1	48	77,4	67,7 – 88,6	80,2	70,2 – 91,7	83,6	75,3 – 91,9
Riket	3	1727	58,5	56,9 – 60,1	64,6	62,9 – 66,4	68,0	66,4 – 69,7
SÄS	3	20	45,5	34,2 – 60,6	50,1	37,8 – 66,5	57,9	47,3 – 68,5
Riket	5	656	41,8	40,0 – 43,7	49,3	47,1 – 51,5	52,6	50,5 – 54,7
SÄS	5	7	29,8	18,4 – 48,3	34,5	21,7 – 55,0	36,9	23,9 – 49,8



Figur 1: Observerad överlevnad, vis SÄS och i Riket



Figur 2: Relativöverlevnad, vis SÄS och i Riket



Figur 3: Åldersstandardiserad relativ överlevnad, vis SÄS och i Riket

Den totala överlevnaden (medianöverlevnad) uppvisar även denna icke-signifikanta skillnader som för ettårs-, treårs- samt 5-årsöverlevnad med ett 95% konfidensintervall (tabell 2).

Observerad medianöverlevnad är för riket 3,91 år (2,67 år för SÄS). Relativ medianöverlevnad för riket 4,85 år (3,05 år för SÄS). Åldersstandardiserad medianöverlevnad riket 5,45 år (3,63 år SÄS).

Tabell 2: Tabell över observerad, relativ samt åldersstandardiserad relativ medianöverlevnad, vis SÄS och i Riket

	Obs. medianöverl. (År)	CI	Rel. medianöverl. (År)	CI	Å.st. rel. medianöverl. (År)	CI
Riket	3,94	3,73 – 4,13	4,85	4,57 – 5,33	5,45	5,13 – 5,81
SÄS	2,67	1,98 – 4,75	3,05	2,14 – NA	3,63	2,77 – 4,75

Läkemedelsbehandlingen och terapival för patienter på SÄS Borås diagnostiserade under aktuell tidsperiod visar att melfalan är det absolut mest använda medlet, normal eller högdos, med tillägg av steroider. Det framgår också att enbart 1 patient över 65 år fick högdosbehandling. Patienterna som ej erhöll något medel är sådana där sjukdomen ännu ej är symptomgivande och därför ej kräver behandling.

Den vanligaste behandlingsregimerna är högdosbehandling (15) samt MPT (13).

I sammanställningen är hänsyn ej taget till om en patient har erhållit flera behandlingsregimer.

Tabell 3: Tabell över läkemedelsanvändning på SÄS

Ålder	Melfalan	Melfalan h.dos	Steroider	Cyklofosfamid	Talidomid	Bortezomib	Lenalidomid
<65	5	14	15	11	1	12	0
65-80	16	1	17	2	10	3	1
>80	5	0	7	3	4	0	0
Total	26	15	39	16	15	15	1

Tabell 4: Tabell över använda behandlingsregimer på SÄS

Ålder	MP	MPT	MPV	CTD	Bortezomib + Steroid	VCD	MPR	Cyklofosfamid + Steroid	H.dos beh.	Ingen beh.
<65	0	1	0	0	3	5	0	2	14	7
65-80	3	10	1	0	0	1	1	0	1	11
>80	2	2	0	2	0	0	0	0	0	8
Total	5	13	1	2	3	6	1	2	15	26

Av de nya läkemedlen så var i gruppen < 65 år bortezomib den vanligaste förekommande (12 st), medan enbart 3 st i gruppen 65-80 år erhöll detta och ingen i gruppen >80 år. För talidomid är förhållandet omvänt: 1 patient i gruppen <65 år fick detta, 10 patienter i gruppen 65-80 år och 4 patienter i gruppen >80 år. Lenalidomid är det minst använda av de nya läkemedlen där enbart 1 patient i gruppen 65-80 år fick detta.

Diskussion

Studiens syfte var att undersöka hur behandlingsresultaten av myelom vid hematologmottagningen på SÄS Borås står sig i förhållande till övriga rikets behandlingsresultat. Då det finns så många olika behandlingsalternativ att välja på enligt det nationella vårdprogrammet för myelombehandling[41] och klinikerna är fria att välja inom dessa så var det också relevant att se vilka behandlingar som användes oftast på SÄS. En viktig faktor för behandlingsval är att de nya läkemedlen är relativt dyra och att dessa i hög grad påverkar kostnadsutfallet för kliniken[19, 20]. Huruvida hänsyn tas till detta är ej undersökt i denna studie.

Då vi tittade på överlevnadsanalysen kunde vi konstatera att det inte finns några signifikanta skillnader i överlevnad mellan SÄS och riket i övrigt, men rent numeriskt är de lokala värdena lägre än de nationella. Vi tog även fram överlevnadsdata lokalt, stämde av dem mot de som finns rapporterade till INCA-registret och gjorde en jämförelse mellan lokaldata samt nationella data. Överlevnaden är något lägre vid SÄS, och det gäller både på ettårs-, treårs-, femårs- samt total medianöverlevnad. Dessa skillnader tenderar dock att plana ut efter ungefär 4 år.

Vi får iaktta försiktighet när det gäller tolkningen av överlevnadssiffrorna. De breda konfidensintervallen vad gäller SÄS beror på att det är få patienter. När man däremot tittar på åldersstandardiserad överlevnad så är signifikansen högre med ej överlappande och smalare konfidensintervall och en tydligare skillnad i överlevnad kan där ses. Detta är något som bör följas upp på något sätt i framtiden.

Man skulle kunna tänkt sig att en förklaring till skillnaderna ligger i att även förväntad överlevnad skiljer sig i normalbefolkningen i landet, men data från Statistiska centralbyrån ger inget stöd för denna förklaring då det enbart är marginell skillnad mellan förväntad överlevnad hos innevånare i Borås kommun jämfört med riket under studiens period. Under intervallet 2008-2012 är enligt statistik tillgänglig i statistikdatabasen hos SCB[42] återstående medellivslängd hos invånare i Borås kommun 79,3 år för män och 83,2 år för kvinnor. Motsvarande för hela riket är 79,5 år för män och 83,4 år för kvinnor. Perioden 2009-2013 är återstående medellivslängd för Borås kommun 79,6 år för män och 83,4 år för kvinnor. För riket är det 79,7 år för män och 83,6 år för kvinnor.

En annan förklaring skulle kunna vara att myelomvården i Västra Götalandsregionen har varit restriktiva med autolog stamcellstransplantation till äldre patienter. I denna studie ser vi att endast 1 person i gruppen 65-80 år har erhållit sådan.

Läkemedelsanvändningen för myelompatienter på SÄS koncentrerar sig i första hand till melfalan med tillägg av steroider. Av de nya myelomläkemedlen var det talidomid och bortezomib som dominerade. Indelat i behandlingsregimer var det högdosbehandling i gruppen <65 år och MPT i gruppen 65-80 år som är de mest använda. Detta stämmer väl

överens med de rekommendationer som det nationella vårdprogrammet för myelombehandling anger.[41]

Dessa riktlinjer är tämligen klara vad gäller första linjens behandling. För alla patientgrupper rekommenderas deltagande i kliniska studier i första hand om sådan finns tillgänglig. För patienter under 65 år som ej har någon uttalad komorbiditet rekommenderas högdosbehandling följt av autolog stamcellstransplantation. Det finns även utrymme att erbjuda patienter över 65 år detta om man anser att allmäntillståndet tillåter det. För patienter som man ej anser klara av högdosbehandlingen är det idag främst MPT och MPV som det finns mest erfarenhet av. Vid nedsatt njurfunktion så kan CTD istället övervägas. Hos en skör patient kan man börja med MP-behandling alternativt bortezomib + steroider och senare lägga till ytterligare preparat när man ser hur patienten tål behandlingen.

Vid senare linjers behandling finns det däremot inga tydliga rekommendationer då det saknas head to head jämförelser mellan olika läkemedel och olika kombinationer. Detta gör att det finns utrymme för olika överlevnadsresultat om det är så att det finns skillnader i effektivitet mellan behandlingarna vilka ännu ej visats i vetenskapliga studier.

En nyligen publicerad rapport från Regionalt cancercentrum visar att Västra Götalandsregionens användning av nyare läkemedel ligger i paritet med övriga landet, men det finns skillnad i rapporteringsgrad [43]. För region väst rapporteras 100 % av fallen under perioden och därmed kanske siffrorna påverkas av att vi här tar med patienter som andra regioner ej gör då de ändå inte skulle erhålla behandling på grund av annan sjuklighet.

Vad gäller just högdosbehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation så har tidigare studier främst inkluderat patienter upp till 65 år, eller om de har inkluderats fått reducerad melfalandos [3]. Detta innebär att det finns begränsat med vetenskapliga data att luta sig mot när det gäller att erbjuda patienter över 65 år högdosbehandling. Befolkningen i stort blir trots allt friskare högre upp i åldrarna nu, så frågan är om inte den data som finns skulle kunna extrapoleras för att erbjuda friska patienter, över 65 år och vid god vigör högdosbehandling i högre grad än vad som görs idag.

Ett kvalitetsregister av detta slag innehåller dock inte hela sanningen om vad skillnader i behandlingar mellan patientgrupper beror på. Vi vet exempelvis att äldre patienter upplever fler och större biverkningar än yngre patienter och detta har säkerligen påverkan på valda behandlingar. En äldre patient kan mycket väl tänkas välja en högre livskvalité de sista åren till kostnad av något extra års överlevnad. En yngre patient har mer att vinna på att gå igenom tuffare behandlingar. Sådana överväganden görs tillsammans med patienten, men detta registreras inte på något sätt i registret.

Slutsatser och betydelse

Det finns alltså skillnader i överlevnadsdata på myelombehandling på SÄS jämfört med övriga riket som helhet. Denna studie har inte tittat på hur många linjers behandling patienterna får. Detta har en stark påverkan på överlevnad i sjukdomen [44] och bör vara intressant att göra som en uppföljande studie. Andra studier där man exempelvis tittar på resultatet av högdosbehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation hos äldre patienter över 65 år skulle också detta vara av intresse för att på så sätt försöka bringa klarhet

i vad skillnaderna i överlevnad består i. Vid denna typ av studie skulle det vara mycket viktigt att också mäta effekt på livskvalitet.

Studien visar ändå väl att de nya nationella diagnosregistren för myelom är av god användning för att följa upp en kliniks verksamhet och behandlingsresultat samt att även ge uppslag till förbättringsarbeten. Studiens resultat, och data från internationella studier, har ändå redan lett till att autolog stamcellstransplantation övervägs också till allt fler myelompatienter som vårdas i Borås. En uppföljning om några år kan utvisa om detta förändrat utfallet.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Myelom är en blodcancersjukdom som har sitt ursprung i benmärgen och som drabbar cirka 600 patienter varje år i Sverige. Idag anses den obotlig, men överlevnaden har förlängts de senaste decennierna tack vare nya, effektivare läkemedel och behandling genom transplantation av egna stamceller som har tagits från kroppen efter kemoterapi. Flera av dessa nya läkemedel som har kommit är ännu mycket dyra, och beroende på hur flitigt dessa används påverkar detta en kliniks kostnader i stor grad. Denna studie var ett försök att jämföra resultaten av myelombehandling på SÄS i Borås med de nationella behandlingsresultaten. Tack vare den stora mängd behandlingsalternativ som finns idag så är det också av intresse att utröna vilka behandlingsalternativ som valts i Borås.

Studien visar att det finns en viss skillnad i överlevnad där de patienter som vårdats i Borås har en cirka 2 år kortare överlevnad än för hela riket. Skillnaden i överlevnad ökar ju längre

man lever med diagnosen, men efter cirka 4 år börjar skillnaderna plana ut och minska. Då det är mycket få patienter som har denna diagnos så är siffrorna väldigt osäkra, men när man har gjort en statistisk beräkning för att ta hänsyn till olika åldersfördelning hos patienter på de olika sjukhusen så finns det ändå en skillnad i totalöverlevnad som bör följas upp.

Vad gäller behandlingsval så verkar SÄS Borås ligga i paritet med övriga riket. Däremot kan man se att man är väldigt restriktiva att använda stamcellstransplantation till patienter över 65 år, vilket görs i högre grad på kliniker utanför Västra Götalandsregionen.

Vad skillnaden i överlevnad beror på är inte helt uppenbart. I Västra Götalandsregionen rapporteras 100% av patienterna till cancerregistret medan det i andra regioner inte är lika hög rapporteringsgrad. Det skulle kunna vara så att de som inte rapporteras är sådana som ej skulle få någon behandling på grund av annan sjuklighet, och att detta på så sätt höjer överlevnadsstatistiken på dessa kliniker. Man skulle också kunna tänka sig att patienter över 65 år har nytta av stamcellstransplantation i högre grad än vad man hittills trott. Tyvärr finns det inga studier på detta, och det skulle vara intressant att fortsätta att forska i det. En sådan studie skulle också kunna fokusera på livskvalitet, då behandlingarna är tuffa och äldre patienter ofta får fler och värre biverkningar än yngre patienter.

Man skulle även behöva titta närmare på hur man behandlar patienterna i senare skede. Valet av primärbehandlingar är tydligt definierat i nationella riktlinjer, men för senare behandlingsregimer så finns det en betydligt större frihet att välja för kliniken. Detta skulle också kunna förklara skillnaden i överlevnad.

Tack

Jag vill tacka docent Ulf-Henrik Mellqvist, Hematologkliniken SÄS Borås, för exemplarisk handledning, hjälp med att designa studien samt uttolkning av statistik. Jag vill också tacka Lena Nilsson, administrativ koordinator på Regionalt Cancercentrum väst, för ovärderlig hjälp med att få tillgång till INCA-registret, vilket utan denna studie ej skulle kunnat göras. Sist men inte minst vill jag även tacka Anna Genell, statistiker på Regionalt Cancercentrum väst för hjälp med att ta fram och bearbeta nationella överlevnadsdata från INCA-registret.

Referenser

1. Raab, M.S., et al., *Multiple myeloma*. Lancet, 2009. **374**(9686): p. 324-39.
2. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. **121**(5): p. 749-57.
3. Kumar, S., *Treatment of newly diagnosed multiple myeloma in transplant-eligible patients*. Curr Hematol Malig Rep, 2011. **6**(2): p. 104-12.
4. Dimopoulos, M.A., et al., *Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Nat Rev Clin Oncol, 2015. **12**(1): p. 42-54.
5. Mateos, M.V. and J. San-Miguel, *Treatment of newly diagnosed myeloma in patients not eligible for transplantation*. Curr Hematol Malig Rep, 2011. **6**(2): p. 113-9.
6. Mattes, W.B., J.A. Hartley, and K.W. Kohn, *DNA sequence selectivity of guanine-N7 alkylation by nitrogen mustards*. Nucleic Acids Res, 1986. **14**(7): p. 2971-87.

7. Ross, W.E., R.A. Ewig, and K.W. Kohn, *Differences between melphalan and nitrogen mustard in the formation and removal of DNA cross-links*. Cancer Res, 1978. **38**(6): p. 1502-6.
8. Alexanian, R., et al., *Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. Jama, 1969. **208**(9): p. 1680-5.
9. Thomas, A.L., et al., *Identification of potential glucocorticoid receptor therapeutic targets in multiple myeloma*. Nucl Recept Signal, 2015. **13**: p. e006.
10. Augustson, B.M., et al., *Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9219-26.
11. Folkman, J., *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease*. Nat Med, 1995. **1**(1): p. 27-31.
12. D'Amato, R.J., et al., *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(9): p. 4082-5.
13. Singhal, S., et al., *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med, 1999. **341**(21): p. 1565-71.
14. Hicks, L.K., et al., *A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(5): p. 442-52.
15. Singhal, S. and J. Mehta, *Thalidomide in cancer*. Biomed Pharmacother, 2002. **56**(1): p. 4-12.

16. Adams, J. and M. Kauffman, *Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib)*. Cancer Invest, 2004. **22**(2): p. 304-11.
17. Drexler, H.C., *Activation of the cell death program by inhibition of proteasome function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(3): p. 855-60.
18. Armoiry, X., G. Aulagner, and T. Facon, *Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review*. J Clin Pharm Ther, 2008. **33**(3): p. 219-26.
19. Kumar, S.K., et al., *Treatment outcomes, health-care resource utilization and costs of bortezomib and dexamethasone, with cyclophosphamide or lenalidomide, in newly diagnosed multiple myeloma*. Leukemia, 2016. **30**(4): p. 995-8.
20. Arikian, S.R., et al., *Patterns of total cost and economic consequences of progression for patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Curr Med Res Opin, 2015. **31**(6): p. 1105-15.
21. Lacy, M.Q., et al., *Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 5008-14.
22. Gentile, M., et al., *An old drug with a new future: bendamustine in multiple myeloma*. Expert Opin Pharmacother, 2013. **14**(16): p. 2263-80.
23. Richardson, P.G., et al., *Phase I study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients*. Blood, 2014. **124**(7): p. 1038-46.
24. Dimopoulos, M.A., et al., *Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma*

- (*ENDEAVOR*): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(1): p. 27-38.
25. Lonial, S., et al., *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1551-60.
 26. Lonial, S., et al., *Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(16): p. 1953-9.
 27. Selby, P.J., et al., *Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan*. *Br J Haematol*, 1987. **66**(1): p. 55-62.
 28. Rosinol, L., et al., *Initial treatment of transplant-eligible patients in multiple myeloma*. *Expert Rev Hematol*, 2014. **7**(1): p. 43-53.
 29. Cavo, M., et al., *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma*. *Leukemia*, 2015. **29**(12): p. 2429-31.
 30. Wu, P., et al., *The combination of cyclophosphomide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis*. *Leuk Lymphoma*, 2006. **47**(11): p. 2335-8.

31. Fayers, P.M., et al., *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials*. Blood, 2011. **118**(5): p. 1239-47.
32. San Miguel, J.F., et al., *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. N Engl J Med, 2008. **359**(9): p. 906-17.
33. Morabito, F., et al., *Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study*. Am J Hematol, 2014. **89**(4): p. 355-62.
34. Morgan, G.J., et al., *Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation*. Blood, 2011. **118**(5): p. 1231-8.
35. Stewart, A.K., et al., *Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma*. Blood, 2015. **126**(11): p. 1294-301.
36. Palumbo, A., et al., *Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)*. Blood, 2011. **118**(17): p. 4519-29.
37. Roussou, M., et al., *Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(5): p. 890-5.
38. *Nationellt kvalitetsregister myelom*. Available from:
<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/kvalitetsregister/>.

39. Corazziari, I., M. Quinn, and R. Capocaccia, *Standard cancer patient population for age standardising survival ratios*. Eur J Cancer, 2004. **40**(15): p. 2307-16.
40. *R: A language and environment for statistical computing*. 2014, R Core Team:
<http://www.R-project.org>.
41. *Svensk Förening för Hematologi - Myelom, Nationellt vårdprogram*. 2016; Available from: http://sfhem.se/Files.aspx?f_id=131967.
42. *Statistiska centralbyrån - Statistikdatabasen*. Available from:
<http://www.statistikdatabasen.scb.se/>.
43. *Myelom - Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett-års uppföljning av 2008-2012*. 2015; Available from:
<http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2015.pdf>.
44. Liwing, J., et al., *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population*. Br J Haematol, 2014. **164**(5): p. 684-93.